INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº54

BUSCA REALIZADA EM 18 DE JUNHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 12 ARTIGOS E 9 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

VACINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Com o surgimento da pandemia de COVID-19, uma vacina de mRNA foi a primeira a entrar em ensaios clínicos, com os primeiros voluntários recebendo a vacina dentro de 10 semanas após o lançamento da sequência genética de SARS-CoV-2. As vacinas com ácido nucleico são agora uma grande esperança para resolver esta crise pandêmica. Desde a sua concepção inicial, as vacinas de ácido nucleico foram reconhecidas como uma possível solução para uma resposta rápida à pandemia. A necessidade de apenas a sequência genética de um patógeno para gerar a vacina e sua simplicidade na fabricação demonstram a importância dessa tecnologia. As vacinas amplificadores de RNA podem fornecer produção amplificada e durável de antígeno *in vivo*, juntamente com propriedades imunoestimulantes inatas inerentes e potentes, que provavelmente serão necessárias para atender às demandas globais. Os autores esperam que sua implantação transforme a crise da pandemia de COVID-19 em um desafio mais gerenciável, salvando vidas e diminuindo a morbidade.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion*, 6 de 6 critérios foram atendidos. Até o momento, não existe vacina de RNA aprovada para imunizar doenças infecciosas, como a COVID-19. Os autores sugerem que, caso essa vacina apresente resultados positivos, poderá representar não somente o fim da pandemia da COVID-19, mas implicações de imunização para outras enfermidades ainda sem vacinas.

REMDESIVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *IRÃ*

Realizou-se revisão sistemática para investigar as evidências clínicas sobre a eficácia e segurança do Remdesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19. Após a correspondência com os critérios de elegibilidade, foram selecionados cinco estudos para inclusão. Três ensaios clínicos randomizados multicêntricos foram incluídos. Dois estudos de coorte também foram incluídos. Ambos avaliaram o uso compassivo do Remdesivir: no estudo de Grein, os pacientes foram divididos com base na necessidade de suporte invasivo de oxigênio, enquanto Antinori os dividiu em grupos de UTI e enfermaria. Infelizmente, a heterogeneidade no desenho do estudo e a definição dos resultados clínicos, bem como os resultados controversos do estudo, dificultam o estabelecimento de uma conclusão sólida sobre a eficácia clínica do Remdesivir. O ACTT informou que o Remdesivir é útil na redução do tempo de recuperação em pacientes com pneumonia por COVID-19. Por outro lado, Wang *et al.* não demonstrou um benefício significativo associado ao uso do Remdesivir em termos de resultados clínicos. O estudo de Goldman revelou que a terapia com remdesivir em 5 e 10 dias também não apresenta diferenças significativas em termos de resultados clínicos. Finalmente, sugere-se em 2 estudos de coorte que o uso do Remdesivir pode melhorar os resultados clínicos. No entanto, seus resultados devem ser interpretados cuidadosamente, considerando a falta de um grupo controle e a compreensão incompleta do curso natural da doença. Com base nas evidências

atuais, o curso de 5 dias da terapia com Remdesivir em pacientes com COVID-19 é provavelmente eficaz e seguro. A eficácia do remdesivir difere em diferentes subgrupos de gravidade da doença e os pacientes hospitalizados sem ventilação mecânica invasiva se beneficiam mais do Remdesivir. O tratamento pode ser estendido para 10 dias se a melhoria satisfatória não for alcançada no dia 5. A maioria dos benefícios da terapia com Remdesivir ocorre nos primeiros 14 dias, e as condições dos pacientes geralmente não mudam drasticamente nos 14 dias seguintes. São necessários mais estudos para explorar a eficácia da monoterapia com Remdesivir ou terapia combinada em diferentes subgrupos de gravidade da doença.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, 9 de 16 critérios foram atendidos. São limitações metodológicas da revisão: a falta de protocolo a priori; a falta de lista de estudos excluídos com os motivos; não declarar o financiamento de estudos individuais; desconsiderar tanto o risco de viés, quanto a heterogeneidade dos estudos na metanálise; não investigar viés de publicação; e não declarar conflito de interesses.

PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO SISTEMÁTICA \ BRASIL

Trata-se de uma revisão sistemática rápida cujo objetivo é identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de plasma de pacientes recuperados para COVID-19. Os critérios de inclusão foram adultos e crianças com diagnóstico confirmado de infecção por SARS-CoV-2; ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos quasi-randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos coorte, estudos caso-controle, estudos de coorte único experimental. Foram consideradas publicações em inglês, espanhol e português. Foram excluídos estudos que avaliaram as características do plasma, uso de plasma de pacientes curados para profilaxia e aqueles que não apresentavam resultados ou discussão sobre os desfechos de tratamento com plasma de pacientes curados. Foram considerados quaisquer desfechos clínicos e laboratoriais conforme relatados pelos estudos incluídos, com priorização dos seguintes: mortalidade e segurança (primários); tempo de internação/alta hospitalar, melhora clínica e redução de carga viral (secundários). A busca foi realizada nas bases *Cochrane Library*, Embase, MEDLINE, *WHO Global literature on coronavirus disease*, Opengrey, Medrxiv, ClinicalTrials.gov, WHO ICRTP, Google Scholar e no Epistemonikos. O processo de seleção dos estudos foi realizado por uma revisora e checado por um segundo revisor. Após o processo de seleção, 117 estudos foram incluídos: 13 estudos com resultados e 104 estudos clínicos em andamento. Em análises agrupadas que compararam o plasma de pacientes recuperados ao tratamento de suporte padrão, observou-se que houve diferença significativa em redução de carga viral, a favor do plasma, mas não houve diferença em melhora clínica, alta hospitalar e mortalidade. A terapia com plasma esteve associada com a ocorrência de eventos adversos graves como reações anafiláticas e transfusionais, embora tenham sido pouco frequentes. Os estudos incluídos têm risco de viés alto e a maioria tem amostra pequena. Estes fatores contribuíram para que a certeza na evidência fosse baixa para negativação da carga viral na comparação entre plasma e

tratamento de suporte padrão e muito baixa para os demais desfechos, em ambas as comparações. Com base nos achados destes estudos, a eficácia e a segurança do plasma de pacientes recuperados em pacientes com COVID-19 ainda são incertas e seu uso de rotina, para esta situação, não pode ser recomendado, até que resultados de ensaios clínicos em andamento possam ser avaliados.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 14/16 critérios foram atendidos. Não há declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão, nem justificativas para possível desvio significativo do protocolo. Apesar dos autores terem apresentado justificativa para exclusão de 13 referências, não forneceram uma lista com a descrição dos excluídos. Por fim, a maioria dos estudos incluídos tem amostra pequena e risco de viés alto, evidenciando que a eficácia e a segurança do uso de plasma de pacientes recuperados em pacientes com COVID-19 ainda são incertas.

HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA \ ***FRANÇA, ALEMANHA, IRLANDA***

O objetivo desta publicação foi revisar a segurança e a eficácia da hidroxicloroquina (HCQ) ou cloroquina (CQ) no tratamento da COVID-19. Por meio de buscas realizadas (até 11/06/2020) em bases de dados como a Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos da OMS e os bancos de dados bibliográficos eletrônicos (PubMed, MedRχiv, Chinaxiv), os autores procuraram selecionar ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos quase-experimentais, onde a eficácia e segurança da HCQ ou CQ foram comparadas a um tratamento padrão, quando utilizado em pacientes com suspeita, ou com COVID-19 confirmada. Ensaios clínicos em fase inicial, ensaios de braço único, estudos observacionais e estudos de modelagem de intervenções para COVID-19 também foram identificados. Embora os detalhes e resultados desses últimos estudos tenham sido listados, eles não foram formalmente incluídos na avaliação desta revisão. A eficácia desses tratamentos foi avaliada de acordo com a gravidade da doença (isto é, leve, moderada, grave e crítica). Os desfechos avaliados foram a conversão viral negativa, a melhora clínica, os níveis 5, 6, 7, ou acima, no escore de progressão clínica da OMS (*WHO Clinical Progression Score*), e a mortalidade por todas as causas. Também foram avaliados eventos adversos associados à HCQ e CQ, como prolongamento do intervalo QT, arritmia e fibrilação ventricular, resultando em morte súbita. Como resultados, os autores informaram que esta atualização de evidências inclui dados de 3 ECRs e 2 estudos quase experimentais sobre a HCQ. Não foram identificados ECRs ou estudos quase-experimentais que compararam a CQ ao tratamento padrão para o tratamento da COVID-19. Foi informado que há evidências de ECR e estudos quase experimentais, todas de certeza muito baixa, de que a HCQ resulta em pouco ou nenhum benefício sobre o tratamento padrão para o tratamento de COVID-19. Há também evidências de pouca ou nenhuma diferença na mortalidade geral entre a HCQ e o tratamento padrão. No que diz respeito aos resultados de segurança, há evidências de que a HCQ resulta em mais eventos adversos do que o tratamento padrão entre o 14º e 28º dias de tratamento. Os autores alertam que a relevância clínica

desse achado não é clara. Em adição, as evidências de outros resultados de segurança, como eventos adversos graves, arritmia cardíaca e prolongamento do intervalo QT, resultando em morte súbita, foram limitadas e com uma certeza muito baixa. Como conclusão, os autores informam que a certeza geral das evidências para todos os desfechos avaliados foi muito baixa, portanto, essas observações precisam ser interpretadas com cautela.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews* 11/16 critérios foram atendidos. Três critérios não foram aplicados, uma vez que não houve metanálise dos dados nesta revisão. Não foi fornecida uma lista dos estudos excluídos, nem justificativa para as exclusões. Não foram relatadas as fontes de financiamento para os estudos incluídos, nem potenciais fontes de conflito de interesses por parte dos autores.

ANTIVIRAIS E IMUNOSSUPRESSORES

COORTE \ *CHINA*

Nessa coorte retrospectiva, os autores avaliaram 17 pacientes com doença autoimune sistêmica, diagnosticados com COVID-19. A artrite reumatoide foi a doença autoimune mais frequente (52,9%), seguida de lúpus eritematoso sistêmico (17,6%), síndrome de Sjögren (11,8%) e espondilite anquilosante (11,8%). A idade média dos pacientes foi de 64 (60,5–71,5) anos e 14 (82,4%) pacientes eram mulheres. Comorbidades estavam presentes em 58% dos pacientes, sendo a hipertensão (35,5%) e doença crônica renal (11,8%) as mais frequentes. A terapia antiviral foi administrada em 16 (94,1%) pacientes, antibióticos em 15 (88,2%), enquanto que 13 (76,5%) pacientes necessitaram de suporte de oxigênio. Um paciente foi internado na UTI devido a problemas renais. Dos 16 restantes, oito (50%) receberam medicamentos modificadores do curso de doenças reumáticas, incluindo metotrexato, leflunomida, talidomida e hidroxicloroquina. Seis (37,5%) dos 16 pacientes foram tratados com metilprednisolona ou acetato de prednisona. Dez (62,5%) dos 16 pacientes foram tratados com imunossupressor (incluindo glicocorticoides, metotrexato, leflunomida, talidomida e HCQ). Dez (62,5%) dos 16 pacientes mudaram ou interromperam o tratamento de doenças autoimunes durante a hospitalização. Uma paciente de 61 anos com insuficiência renal crônica há 13 anos, lúpus eritomatoso sistêmico há mais de 10 anos e hipertensa faleceu durante o estudo. Os autores concluem que não havia evidências suficientes para avaliar os efeitos de antivirais e imunossupressores no tratamento de pacientes com doenças autoimunes e COVID-19.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 4 de 11 critérios foram atendidos. As principais limitações do estudo foram a falta de um grupo comparador, a ausência de relatos de fatores de confusão, o diminuto tamanho amostral e a dificuldade de analisar a causalidade das terapias administradas no desfecho clínico dos pacientes.

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Pacientes com COVID-19 podem desenvolver distúrbios respiratórios graves, supostamente mediados pela liberação de citocinas. Concentrações elevadas de marcadores pró-inflamatórios têm sido associadas à gravidade da doença. O tocilizumabe (TCZ), um antagonista dos receptores de intereucina 6 (IL-6), pode ser benéfico para COVID-19 grave, quando houver suspeita de tempestade de citocinas. Nesta coorte retrospectiva, os registros médicos de pacientes diagnosticados com COVID-19 que receberam TCZ foram selecionados. Foram avaliados os seguintes desfechos: melhora clínica, mortalidade e alterações no suporte de oxigênio às 24, 48 e 72 horas e 7, 14 e 28 dias após administração de TCZ. Também foram relatadas alterações nos marcadores pró-inflamatórios dentro de 7 dias após o tratamento com TCZ. Como resultado, os autores informam que 66 pacientes receberam TCZ na dose média de 724 mg (7,4 mg/kg), 3,7 dias após a admissão. No início do estudo, 53% dos pacientes estavam em suporte ventilatório e todos tinham marcadores pró-inflamatórios elevados, incluindo proteína c-reativa (PCR). As comorbidades comuns foram diabetes mellitus (43%) e hipertensão (74%). A maioria dos pacientes recebeu glicocorticoides e hidroxicloroquina. Sete dias após o TCZ, dez pacientes (15,2%) apresentaram melhora clínica em seu estado de oxigenação e houve uma diminuição de 95% na concentração de PCR. Dentro de 14 dias de tratamento, 29% dos pacientes tiveram melhora clínica, 20% tiveram melhora mínima ou inexistente, 17% pioraram, 27% morreram e 7% foram transferidos para um hospital externo. No geral, 42,4% de todos os pacientes que receberam TCZ morreram, em uma mediana de 14,7 dias (IQR 10,6–22,0) após a admissão, e 9,9 dias (IQR 7,6 - 18,0) após administração do TCZ, e 49% dos pacientes receberam alta. Os valores medianos para D-dímero, PCR, ferritina e LDH estavam disponíveis para 44 (67%), 29 (44%), 32 (48%) e 39 (59%) pacientes, respectivamente. A concentração mediana de PCR inicial foi de 179,1 mg/L (IQR 94,4, 276,9), que diminuiu para uma mediana de 9,8 mg/L (IQR 4,6, 34,0), 7 dias após início do TCZ. Os níveis de dímero D, ferritina e LDH permaneceram significativamente elevados sete dias após o TCZ. Como conclusão, os autores informam que este estudo encontrou melhora clínica limitada em pacientes que receberam TCZ no cenário da COVID-19 grave. Não foi identificada diferença nos desfechos avaliados entre os pacientes que estavam sob ventilação mecânica ou suporte não invasivo de oxigênio quando iniciaram o tratamento com TCZ. Dada a escassez de evidências, os autores defendem que o TCZ deva ser reservado para uso em ensaios clínicos randomizados, uma recomendação apoiada por diretrizes práticas publicadas recentemente. Alertam, por fim, que tais estudos clínicos para avaliar melhor os benefícios do TCZ nessa população de pacientes ainda estão em andamento.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies* 06/11 critérios foram atendidos. Não houve grupo controle nesta coorte. Não há informações sobre identificação de possíveis fatores de confusão, nem se estratégias para lidar com esses fatores de confusão foram utilizadas. Não fica claro se todos os pacientes foram acompanhados pelo tempo de seguimento descrito, nem se estratégias para lidar com possíveis perdas de seguimento foram utilizadas. Limitações adicionais incluem um tamanho pequeno da amostra, critérios de inclusão muito amplos, que podem ter contribuído para um viés de seleção dos pacientes, inconsistências nos dados laboratoriais referentes às concentrações de marcadores biológicos da inflamação. Por fim, este estudo não avaliou as reações adversas a medicamentos, como infecções graves, que já foram relatados com o uso de tocilizumabe em outros estudos.

HIDROXICLOROQUINA

TRANSVERSAL \ *CHINA*

Neste estudo observacional descritivo, o objetivo foi avaliar a resposta ao tratamento da COVID-19 com hidroxicloroquina (HCQ). Foram incluídos 30 pacientes diagnosticados com COVID-19, de acordo com as diretrizes do ministério da saúde chinês. Todos os pacientes foram tratados com HCQ (200mg 2x/dia) por mais de 5 dias, divididos em dois grupos: os que começaram a ser medicados com HCQ dentro de 7 dias de internação (tratamento precoce) e 7 dias após a internação (tratamento tardio). Os autores reportam que 18 (60,0%) pacientes estavam moderadamente doentes, 11 (36,7%) pacientes estavam gravemente doentes e 1 (3,3%) paciente estava criticamente doente. Um total de 9 pacientes moderadamente doentes evoluiu para doença grave, 7 dos quais ocorreram no grupo de tratamento tardio. Além disso, o tempo médio de hospitalização no grupo de tratamento precoce foi de 17 dias, enquanto o grupo de tratamento tardio foi de 28,5 dias e houve uma redução mais efetiva de IL-6, e proteína C reativa no grupo tratado precocemente. Concluem, portanto, que o uso precoce de HCQ foi melhor do que o uso posterior e o efeito da redução de IL-6 e PCR pode contribuir para essa melhora mais rápida.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies* 6/8 critérios foram contemplados. Como limitação, os autores não identificaram os possíveis fatores de confusão e, por isso, não utilizaram nenhuma estratégia para lidar com estes. Ressalta-se também que carrega as limitações inerentes de um estudo observacional retrospectivo, há ausência de grupo controle, o tamanho amostral é bastante reduzido e, apesar de informar que os pacientes tomaram a HCQ por mais de cinco dias, não menciona o tempo de duração e se este diferiu entre grupos.

AMANTADINA

RELATO DE CASO \ *MÉXICO E PORTUGAL*

Homem de 57 anos com sintomas de resfriado e dor muscular, com glicemia elevada de 200mg/dL, recebeu paracetamol (500mg a cada 6 horas) e naproxeno (550mg/dia por 5 dias) e continuou a tomar 850mg de metformina duas vezes ao dia para o tratamento da diabetes tipo 2 (desde 10 anos de idade). Devido a uma tosse persistente, 500 mg de azitromicina foram adicionadas por três dias, mas os sintomas continuaram. Assim, procurou o hospital local, onde foi diagnosticado com COVID-19 (confirmado por RT-PCR). Sua saturação de oxigênio era de 84% e ele recebia o oxigênio por meio de uma máscara facial. Foi prescrito amantadina 100mg duas vezes ao dia e nebulização com brometo de ipratrópio, salbutamol (0,5mg, 2,5mg/2,5ml) por 5 dias. Também foi adicionada aspirina 500mg, via oral por 5 dias. Membros da família assintomáticos (esposa e filha de 54 e 33 anos, respectivamente) também foram positivos para SARS-Cov-2 e foi prescrito amantadina 100mg duas vezes ao dia por 14 dias como medida preventiva. O estado clínico do paciente melhorou e os níveis de saturação de oxigênio melhoraram gradualmente com a terapia combinada. No sexto dia, o paciente podia respirar sem a necessidade de suplementação de oxigênio. Teve alta hospitalar no 14º dia de

tratamento. Os membros da família não desenvolveram sintomas. Os autores relatam que, com base nos resultados bem-sucedidos deste paciente, a amantadina pode aliviar a SARS-Cov-2 em pacientes com comorbidade de diabetes tipo 2 e também pode ser benéfica na prevenção da progressão de membros da família assintomáticos infectados. Como a combinação de hidroxicloroquina e azitromicina pode ter preocupações com segurança, a amantadina pode ser uma alternativa mais segura. Por fim, concluem que a amantadina é relativamente segura e parece ser eficaz no tratamento de pacientes com SARS-Cov-2. Pode ser usada como agente preventivo ou profilático em pessoas expostas ao vírus ou mesmo impedindo a progressão para síndrome respiratória aguda grave. Ensaios clínicos utilizando amantadina são necessários para determinar sua eficácia nessa população de pacientes.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 2/8 critérios foram contemplados. As características demográficas do paciente foram descritas de forma superficial (somente idade), assim como as informações sobre a condição clínica, antes e após a intervenção e os métodos de avaliação. Não há menção sobre a ocorrência de eventos adversos. Mesmo com as limitações do tipo do estudo (relato de caso), amostra pequena e descrição superficial dos casos, os autores fazem inferências. No entanto, essas informações só podem ser confirmadas por meio de estudos bem delineados, como ensaios clínicos randomizados, e com amostra significativa.

HIDROXICLOROQUINA

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

A pustulose exantematosa generalizada aguda (AGEP) é uma reação adversa cutânea grave e casos raros secundários ao uso de hidroxicloroquina (HCQ) estão documentados na literatura. Nesta carta ao editor, os autores relatam o caso de uma mulher que desenvolveu AGEP após iniciar o HCQ para um diagnóstico presumido de COVID-19. Paciente, 29 anos, com histórico de deficiência de proteína S e síndrome de Stevens-Johnson devido ao uso de cefalosporina, buscou atendimento médico com febre, tosse e dor de garganta. Dada a exposição recente a um indivíduo positivo para COVID-19, foi testada e recebeu um curso de cinco dias de azitromicina oral, doxiciclina e prednisona, sem melhora. Oito dias depois, como os resultados de possível diagnóstico da COVID-19 ainda não estavam disponíveis, ela foi iniciada empiricamente a HCQ (200mg 2x/d). Após quatro dias de tratamento, ela acordou com erupção cutânea no pescoço e no abdômen que se espalhou para o rosto e as extremidades, foi instruída a parar a HCQ e recebeu uma injeção oral de metilprednisolona por seis dias, que não melhorou sua erupção cutânea. A paciente teve então que ser internada para tratamento tópico e com maiores doses de corticoide, o diagnóstico de AGEP foi feito e a alta se deu poucos dias depois. A erupção cutânea foi resolvida após 38 dias. Os autores concluem que embora a HCQ seja geralmente bem tolerada, efeitos adversos dermatológicos podem ocorrer e podem ser graves.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* 7/8 critérios foram contemplados. A limitação do relato é a falta da descrição de dados demográficos da paciente.

OMALIZUMABE

RELATO DE CASO \ *ALEMANHA*

Embora o impacto e a segurança de um tratamento com produtos biológicos em infecções por SARS-CoV-2 sejam atualmente desconhecidos, os autores descrevem um relato de caso de um paciente que vinha sendo tratado há seis meses com um anticorpo anti-IgE para asma, o omalizumabe, e contraiu a COVID-19. Paciente, 52 anos, sexo masculino, foi admitido no ambulatório com asma alérgica grave. O tratamento foi iniciado com a combinação de furoato de fluticasona do corticosteróide inalatório (CSI) (184 µg/dia) e beta-agonista de longa duração (LABA) vilanterol (22 µg/dia) e antagonista muscarínico de longa duração (LAMA) tiotrópio (18 µg/dia). Paciente sem outras comorbidades. Devido a exacerbações recorrentes e deficiente controle da asma, foi iniciado o tratamento com o anticorpo anti-IgE omalizumab na dose de 450 mg a cada quatro semanas, de acordo com o peso corporal (80 kg) e na concentração sérica total de IgE (253 kU/L). Após 6 meses de tratamento com o omalizumabe, apesar da limitação persistente do fluxo aéreo, o controle da asma foi melhorado, sem piora. O tratamento foi continuado com o omalizumab em sua residência, tendo sido administrada uma dose em 21 de janeiro e em 18 de fevereiro .Em 13 de março apresentou sintomas consistentes com a COVID-19 e teste positivo para infecção por SARS-CoV-2. Como não havia falta de ar dispneia, evidência de pneumonia e/ou agravamento da asma, ele foi encaminhado para sua residência. No dia 16, seu quadro apresentou melhora, mas a anosmia persistiu por mais 12 dias e houve nova administração de omalizumabe em 19 de março. O paciente permaneceu assintomático desde 29 de março e apresentou negativo para SARS-CoV-2 no dia seguinte. Em 9 de abril, o paciente permaneceu livre de sintomas e não apresentou diferenças significativas no controle da asma ou biomarcadores. Os autores descrevem que a asma que seria um fator de risco, podendo ser caracterizada como uma proteção à estágios mais graves da COVID-19. Isso porque o receptor ECA2 onde o vírus se liga é regulado negativamente em células epiteliais do trato respiratório de pacientes com asma, especialmente com alergias e tratados com CSI. Além disso, o tratamento com o anticorpo anti-IgE Omalizumab pode proteger de formas graves de COVID-19. Os autores referem a necessidade de estudos para caracterizar a interação precisa de doenças crônicas das vias aéreas (como a asma) e de produtos biológicos (como o Omalizumabe) com infecções por SARS-CoV-2.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6/8 critérios foram contemplados. O relato de caso foi bem conduzido. Não foram claramente descritos os métodos diagnósticos dos resultados apresentados, bem como potenciais eventos adversos ao uso da intervenção com anti-IgE. A intervenção não foi específica para o tratamento da COVID-19, embora os autores tenham observados potenciais benefícios ao paciente com a COVID-19. Relatos de caso são geradores de hipóteses as quais devem ser analisadas em ensaios clínicos randomizados

TOCILIZUMABE E LENZILUMAB

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Paciente, 68 anos, sexo masculino, foi admitido no hospital com tosse produtiva havia quatro dias, febre de 38,5°C, congestão nasal, fraqueza generalizada e piora da dispneia. Histórico médico de hipertensão e cirurgia de reparo bilateral de hérnia inguinal e tonsilectomia quando criança. Tabagista e consumidor moderado de álcool. Em exame físico, auscultou-se crepitações e aumento do trabalho respiratório. Exames laboratoriais com resultados de PCR (proteína C-reativa) de 61,2 mg/L (normal ≤ 8mL/L), ferritina de 519 mcg/L (24-336 mcg/L), dímero D 571 ng/mL de unidades equivalentes de fibrinogênio (UEF; ≤ 500 ng/mlL de UEF) e LDH (lactato desidrogenase) de 282 U/L (122–222 U/L). Função renal, transaminases e procalcitonina estavam normais. Em exame de imagem, demonstrou opacidades bilaterais. O teste de PCR para infecção por SARS-CoV-2 foi positivo. ECG normal e glicose-6-fosfato-desidrogenase foi de 7,9 U/g Hb (8,8–13,4 U/g Hb). Iniciou o uso de hidroxicloroquina (400mg, 2x/dia) e nos quatro dias seguintes 200mg (2x/dia) associado ao lemzilumab, aprovado pelo FDA para uso emergencial, 3 doses, 600mg, IV, nas 36 horas. A condição clínica do paciente permanece estável, com suporte de 2-3L de oxigênio via cânula nasal até o 7° dia, desde o início dos sintomas. Neste dia, houve piora progressiva da hipóxia e febre intermitente. O manejo da hipóxia foi a partir de métodos não invasivos. Nos achados laboratoriais, demonstrou trombocitopenia, hiperfibrinogenemia e elevação do dímero D. Iniciou heparina e aspirina por suspeita do estado hipercoagulável relacionada à COVID-19. Devido ao quadro de hiperinflamação, iniciou o tocilizumabe (TCZ) em dose única com 680mg (8mg/kg) a 100ml/h. Em 24 horas, com o uso de TCZ, o paciente demonstrou considerável melhora clínica, sem febre, suporte de oxigênio mínimo e diminuição dos marcadores inflamatórios. No dia 15 e 16, os resultados de PCR foram negativos. A terapia anticoagulante foi realizada por quatro semanas. No dia 17 recebeu alta hospitalar. No dia 30 de acompanhamento, seus resultados laboratoriais, de imagem (com achados de cicatrização) e exame clínico estavam normais. Os autores concluem que o tocilizumabe demonstrou superioridade em relação ao lenzilumabe no tratamento da síndrome mediada por citocinas, embora esse resultado tenha que ser investigado em estudos clínicos randomizados.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 8/8 critérios foram contemplados. O relato de caso foi bem conduzido. Sobre os eventos adversos, os autores reiteram que, embora seja necessária uma monitorização adicional para avaliar os efeitos colaterais a longo prazo do tocilizumabe, o acompanhamento inicial sugere que não há reação adversa significativa no cenário da administração dupla de anticorpos monoclonais. O relato de caso é o único, segundo os autores, que usa a terapêutica no mesmo paciente com a COVID-19 de dois anticorpos monoclonais.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

ANTI-TNF

ARTIGO DE OPINIÃO \ *BRASIL*

Trata-se de um artigo de opinião em que os autores fazem uma reflexão sobre estudos de COVID-19 em pacientes com doenças reumatológicas tratados com medicamentos anti-TNF. Silva *et al.*, em sua coorte de pacientes com COVID-19, mostrou uma chance três vezes maior de admissão em terapia intensiva/ventilação mecânica no grupo com doença reumatológica comparado ao grupo sem doença. Consideraram que certos medicamentos imunossupressores poderiam explicar o maior risco de complicações respiratórias. No entanto, o risco associado a infecções graves difere entre os medicamentos imunossupressores; portanto, a análise das divulgações clínicas deve ser individualizada de acordo com a classe terapêutica. Mencionam o uso de corticosteroides em 37 de 52 pacientes, provavelmente combinado com outros imunossupressores. Estudos em pacientes infectados com coronavírus e influenza, tratados com corticosteroides, mostram um risco maior de complicações e óbitos. O inibidor do fator de necrose tumoral (TNF) foi o medicamento mais utilizado. Pacientes com doenças reumatológicas em uso de imunossupressores, incluindo biológicos, foram considerados grupo de risco para a infecção por COVID-19 e suas complicações. Em relatos de casos recentes de pacientes com COVID-19 em uso de inibidores de TNF, não foram observadas complicações respiratórias ou morte. Os pacientes tiveram uma forma leve de COVID-19, sem dispneia ou necessidade de hospitalização; somente acompanhamento ambulatorial e tratados com paracetamol. Nenhum deles (três pacientes) utilizou antivirais ou hidroxicloroquina, e apenas um recebeu azitromicina. Todos haviam utilizado anti-TNF antes da infecção por COVID-19. Vinte e um dias após a resolução dos sintomas, deram continuidade ao tratamento com anti-TNF. Apesar deste ter sido associado a um risco aumentado de infecções, estas são seletivas, envolvendo alguns tipos de patógenos intracelulares virais (hepatite B, varicela zoster, vírus JC do poliomavírus humano) e bactérias (Listeria monocytogenes ou Salmonella spp), tuberculose, mas sem evidência, no momento, de risco de infecção por um coronavírus. Os relatos de casos mostraram uma forma leve da doença, e o uso de anti-TNF parece ter um efeito protetor na evolução para formas graves, prevenindo os efeitos prejudiciais dos altos níveis de citocinas associadas à imunopatogênese de infecção. Ensaios clínicos podem ajudar a definir o benefício real dos anti-TNFs e sua aplicabilidade para reduzir a incidência de formas graves de COVID-19.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação metodológica *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 5/6 critérios foram atendidos. Os autores fazem uma reflexão sobre o uso de anti-TNF por pacientes reumatológicos associado ao risco aumentado desenvolver infecções por COVID-19. No entanto, para confrontar o estudo, utilizaram relatos de caso com uma amostra total de apenas três pacientes, conferindo um nível de evidência inferior para comparação dos resultados.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

REFERÊNCIAS

1. Fuller DH, Berglund P. **Amplifying RNA Vaccine Development**. The new england journal of medicine (2020). Doi: 10.1056/NEJMcibr2009737
2. Roshanshad A, Kamalipour A, Ashraf MA, Roshanshad R, Akbari M. **Remdesivir Efficacy in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.06.15.20131227. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/06/16/2020.06.15.20131227.abstract
3. Matuoka JY, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Oliveira Jr HA, *et al.* **Uso de plasma de pacientes recuperados no tratamento de COVID-19**. Revisão sistemática rápida. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/15/plasma-de-pacientes-recuperados-no-tratamento-de-covid-19/.
4. The COVID-NMA project- Cochrane. **Targeted Update: Safety and efficacy of hydroxychloroquine or chloroquine for treatment of COVID-19**. Disponível em: https://www.who.int/publications/m/item/targeted-update-safety-and-efficacy-of-hydroxychloroquine-or-chloroquine-for-treatment-of-covid-19. Acessado em [18/06/2020].
5. Huang Y, Chen Z, Wang Y, *et al.* **Clinical characteristics of 17 patients with COVID-19 and systemic autoimmune diseases: a retrospective study**. Ann Rheum Dis. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217425
6. Knorr J, *et al.* **Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a single-center observational analysis**. Journal of Medical Virology. https://doi.org/10.1002/jmv.26191
7. Xue H, Liu Y, Luo P, Liu X, Qiu L, Liu D, Li J. **Hydroxychloroquine treatment in COVID-19: a descriptive observational analysis of 30 cases from a single center in Wuhan, China**. J Med Vir. First published:17 June 2020 available at: https://doi.org/10.1002/jmv.26193
8. Aranda-Abreu GE, Aranda-Martínez JD, Araújo R. **Use of amantadine in a patient with SARS-Cov-2**. J Med Virol. 2020. Disponívem em: https://doi.org/10.1002/jmv.26179
9. Enos T, Jeong HS, Vandergriff T, Jacobe HT, Chong BF. **Acute generalized exanthematous pustulosis induced by empiric hydroxychloroquine for presumed COVID-19**. Dermatol Ther. 2020 Jun 15. doi: 10.1111/dth.13834.
10. Lommatzsch M, Stoll P, Christian Virchow J. **COVID-19 in a patient with severe asthma treated with Omalizumab**. Allergy [Internet]. 2020;0–3. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32544254
11. Melody M, Nelson J, Hastings J, Propst J, Smerina M, Mendez J, Guru P. **Case report: use of lenzilumab and tocilizumab for the treatment of coronavirus disease 2019**. Immunotherapy. 2020 Jun 17;. doi: 10.2217/imt-2020-0136. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32546029.
12. Brito CA, Paiva JG, Pimentel FN, Guimarães RS, Moreira MR. **COVID-19 in patients with rheumatological diseases treated with anti-TNF**. Annals of the Rheumatic Diseases. 2020. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218171
13. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 23: página 1-página 61

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (19 de junho de 2020)**. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 16/06/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04435184/ EUA	Produto biológico	Crizanlizumab	Placebo	Ainda não recrutando	17/06/2020	Johns Hopkins University; Novartis; Socar Research AS; Brigham and Women's Hospital
2	NCT04435808/ EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Sem comparador	Recrutando	17/06/2020	University of New Mexico
3	NCT04435717/ Espanha	Produto biológico	Tocilizumabe	Tratamento padrão	Recrutando	17/06/2020	Hospital Universitario Ramon y Cajal
4	NCT04435314/ Brasil	Antiparasitário	Nitazoxanida como profilaxia pós exposição	Placebo	Ainda não recrutando	17/06/2020	Azidus Brasil; Farmoquimica S.A.
5	NCT04435795/ Canadá	Glicocorticóide	Ciclesonida	Placebo	Ainda não recrutando	17/06/2020	McGill University Health Centre; Research Institute of the McGill University Health Centre
6	NCT04435587/ Tailândia	Antiparasitário	Ivermectina	Darunavir/ ritonavir/ hidroxicloroquina	Ainda não recrutando	17/06/2020	Mahidol University
7	NCT04435015/ EUA	Inibidor de serina protease	Mesilato de Camostat	Placebo	Ainda não recrutando	17/06/2020	Yale University; Ono Pharmaceutical Co. Ltd
8	NCT04435522/ EUA	Antirretroviral	Maraviroc	Sem comparador	Ainda não recrutando	17/06/2020	Rhode Island Hospital
9	NCT04435379/ Alemanha	Vacina	VPM1002	Placebo	Recrutando	17/06/2020	Vakzine Projekt Management GmbH; FGK Clinical Research GmbH

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático ¿ FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D’Or de Pesquisa e Ensino

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro-UNIRIO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica- Universidade Federal do Rio Grande do Norte- UFRN
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
95	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
96	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares- EBSERH
97	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
98	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
99	13/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco- UFPE
100	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
101	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/ PROPESQ
102	13/06/2020	Um Estudo de Fase 1B, Duplo-cego, Controlado por Placebo, de Variação de Dose para Avaliar a Segurança, Farmacocinética, e Efeitos Anti-Virais de Galidesivir Administrado Via Infusão Intravenosa aos Participantes com Febre Amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972